

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 1 月 22 日 (22.01.2004)

PCT

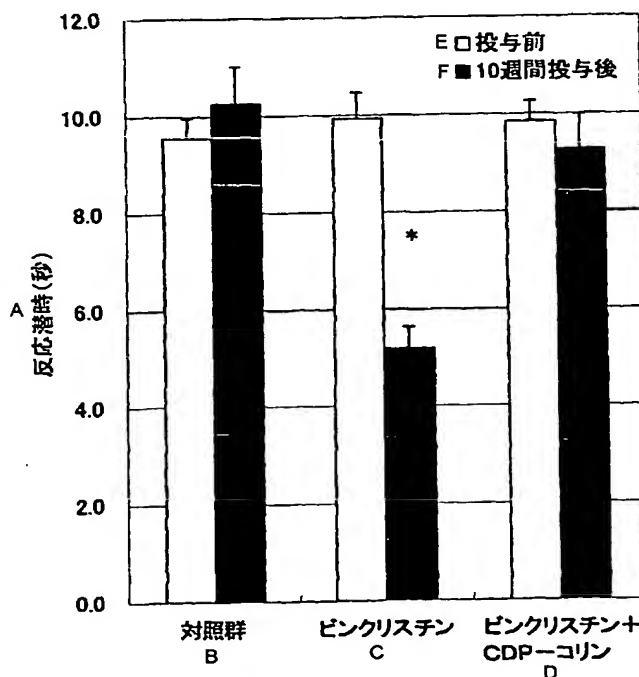
(10) 国際公開番号
WO 2004/006940 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/7068, 288-0056 千葉県 銚子市 新生町 2 丁目 10 番地の 1 Chiba (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008708 (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2003 年 7 月 9 日 (09.07.2003) (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 遠藤 和樹 (ENDO, Kazuki) [JP/JP]; 〒286-0014 千葉県 成田市 郷部 1 2 2-2 Chiba (JP). 亀井 淳三 (KAMEI, Junzo) [JP/JP]; 〒236-0012 神奈川県 横浜市 金沢区 柴町 3 9 1 Kanagawa (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2002-202715 2002 年 7 月 11 日 (11.07.2002) JP (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区 伏見町 四丁目 2 番 1 4 号 藤村 大和生命ビル Osaka (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ヤマサ 醤油株式会社 (YAMASA CORPORATION) [JP/JP]; 〒 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION FOR DRUG-INDUCED NEUROPATHY

(54) 発明の名称: 薬剤誘発性神経障害用医薬組成物



A...LATENT TIME (SEC) OF REACTION
 B...CONTROL GROUP
 C...VINCRIStINE
 D...VINCRIStINE+CDP-CHOLINE
 E...BEFORE ADMINISTRATION
 F...10 WEEKS AFTER ADMINISTRATION

(57) Abstract: A preventive/remedy for drug-induced neuropathy which contains cytidine 5'-diphosphate choline (CDP-choline) as the active ingredient. This preventive/remedy for drug-induced neuropathy has a potent effect of improving drug-induced neuropathy and a high safety.

(57) 要約: 本発明は、シチジン 5'-ニリン酸コリン (CDP-コリン) を有効成分として含有してなる薬剤誘発性神経障害の予防・治療剤に関する。本発明の薬剤誘発性神経障害の予防・治療剤は、薬剤誘発性神経障害に対し強力な改善効果を有し、安全性にも優れている。

BEST AVAILABLE COPY



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

薬剤誘発性神経障害用医薬組成物

技術分野

- 5 本発明は、シチジン5'-二リン酸コリン（CDP-コリン）を有効成分として含有する薬剤誘発性神経障害予防・治療剤、有効量のCDP-コリンを投与する該障害の予防又は治療方法、該障害の予防・治療剤を製造するためのCDP-コリンの使用、及び有効量のCDP-コリンと医薬上許容される担体を含有する該障害の予防又は治療用医薬組成物に関する。

10

背景技術

- 現在、種々の医薬品の副作用として、末梢神経障害などの神経障害が惹起されることが知られている。末梢神経には知覚神経、運動神経及び自律神経が含まれ、障害部位により様々な症候が発現し、患者の生活の質が著しく損なわれるため、医薬品の使用には十分な注意が払われている。

15

- 末梢神経障害の原因となる主な医薬品としては、抗うつ薬のイミプラミン、アミトリプチン、抗てんかん薬のフェニトイン、カルバマゼピン、バルビタール類、抗結核薬のイソニアジド、エタンブトール、抗生物質のクロラムフェニコール、チアンフェニコール、抗悪性腫瘍薬のシスプラチン、ビンカアルカロイド類（ビンクリスチンなど）、プロカルバジン、パクリタキセル、シタラビン、エイズ治療薬（エイズの多剤併用療法（HAART）を含む）のジドブジン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビン、ジダノシン、アバカビル、抗リウマチ薬の金チオマレートナトリウム、抗不整脈薬のアミオダロン、ライ病のために使用する皮膚剤のダブソン、過度の飲酒に対する抵抗薬のジスルフィラム、抗高血圧薬のヒドララジン、放射センシタイザーのミゾニダゾール、ビタミンのピリドキシン、免疫抑制剤のタクロリムスなどが知られている。

25

これらの医薬品以外にも、アクリルアミド、アシルクロライド、砒素、ジフ

テリア毒素、ヘキサカーボン類、無機鉛、カドミウム、トリクロルエチレン、有機リン酸又はそのエステル、タリウム（殺鼠剤）などの毒劇物、あるいはエタノール（飲酒等）が末梢神経障害を起こすことも報告されている。なお、本明細書における「薬剤」とは、医薬品、毒劇物及びエタノールを包含する意味で用いている。

この様な薬剤誘発性神経障害の対処法としては、末梢神経障害を誘発する薬剤の使用、接触又は摂取を可及的速やかに中止することが最も重要なことであるとされている。

しかし、薬剤の使用、接触または摂取を中止したとしても、末梢神経障害は長期にわたり痛みやしびれなどの異常感覚の自覚症状が持続する。さらに、医薬品の中止は、患者本来の疾病の治療に支障をきたすことを意味し、薬剤誘発性神経障害のより望ましい対処法の開発が切望されていた。

薬剤誘発性神経障害の対処法としては、例えば、抗結核薬であるイソニアジドにより誘発される末梢神経障害に対し、ビタミンB 6を併用することで発症予防が可能であることが知られている。また、トリアセチルウリジンが抗癌剤のタキソールにより誘発される末梢神経障害の1つの症状である感覚低下に有効であることが報告されている [WO 00 / 1 1 9 5 2]。

しかし、ビタミンB 6がイソニアジド以外の薬剤により誘発される神経障害に対して使用されることはなく、薬剤により誘発される神経障害に対しオールマイティーな有効性を示す薬剤はない。

一方、上記国際公開公報には、トリアセチルウリジンがタキソール以外の薬剤により誘発される神経障害に対し有効であるか否かはまったく検討されておらず、その示唆もなされていない。また、上記国際公開公報には核酸関連物質として、トリアセチルウリジン以外にCDP-コリンも例示されているが、CDP-コリンは単にその可能性が例示されているだけで、末梢神経障害に対する有効性を証明したデータは示されていない。

発明の開示

かかる実情に鑑み、本発明者らは核酸関連物質の薬剤誘発性神経障害に対する有効性を鋭意検討してきたところ、従来より頭部外傷や脳手術に伴う意識障害などの中枢神経系の障害を適応とし、静脈内投与でのみ使用許可されていた

5 CDP-コリンが、驚くべきことに、感覚過敏などの薬剤誘発性神経障害に、しかも経口投与であっても、優れた改善効果を有することを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、以下の通りである。

〔１〕 シチジン 5' - ニリン酸コリン又はその薬学的に許容される塩を有効

10 成分として含有する薬剤誘発性神経障害予防・治療剤。

〔２〕 薬剤誘発性神経障害が末梢神経障害である、上記〔１〕に記載の予防・治療剤。

〔３〕 経口投与用の剤型である、上記〔１〕に記載の予防・治療剤。

〔４〕 薬剤誘発性神経障害が、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗結核薬、抗生物

15 質、抗悪性腫瘍薬、エイズ治療薬、抗リウマチ薬、抗不整脈薬、ライ病のために使用する皮膚剤、過度の飲酒に対する抵抗薬、抗高血圧薬、放射センシタイザー、ビタミン、免疫抑制剤からなる群から選ばれた医薬品により誘発された神経障害である、上記〔１〕に記載の予防・治療剤。

〔５〕 薬剤誘発性神経障害が、毒劇物またはエタノールにより誘発された神

20 経障害である、上記〔１〕に記載の予防・治療剤。

〔６〕 有効量のシチジン 5' - ニリン酸コリン又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む薬剤誘発性神経障害の予防又は治療方法。

〔７〕 薬剤誘発性神経障害が末梢神経障害である、上記〔６〕に記載の方法。

〔８〕 投与が経口投与である、上記〔６〕に記載の方法。

〔９〕 薬剤誘発性神経障害が、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗結核薬、抗生物

25 質、抗悪性腫瘍薬、エイズ治療薬、抗リウマチ薬、抗不整脈薬、ライ病のために使用する皮膚剤、過度の飲酒に対する抵抗薬、抗高血圧薬、放射センシタイ

ザー、ビタミン、免疫抑制剤からなる群から選ばれた医薬品により誘発された神経障害である、上記〔6〕に記載の方法。

〔10〕 薬剤誘発性神経障害が、毒劇物またはエタノールにより誘発された神経障害である、上記〔6〕に記載の方法。

5 〔11〕 薬剤誘発性神経障害予防・治療剤を製造するためのシチジン5' - ニリン酸コリン又はその薬学的に許容される塩の使用。

〔12〕 薬剤誘発性神経障害が末梢神経障害である、上記〔11〕に記載の使用。

10 〔13〕 予防・治療剤が経口投与用の剤型である、上記〔11〕に記載の使用。

〔14〕 薬剤誘発性神経障害が、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗結核薬、抗生物質、抗悪性腫瘍薬、エイズ治療薬、抗リウマチ薬、抗不整脈薬、ライ病のために使用する皮膚剤、過度の飲酒に対する抵抗薬、抗高血圧薬、放射センシタイザー、ビタミン、免疫抑制剤からなる群から選ばれた医薬品により誘発された神経障害である、上記〔11〕に記載の使用。

15 〔15〕 薬剤誘発性神経障害が、毒劇物またはエタノールにより誘発された神経障害である、上記〔11〕に記載の使用。

〔16〕 有効量のシチジン5' - ニリン酸コリン又はその薬学的に許容される塩、及び医薬上許容される担体を含有する薬剤誘発性神経障害の予防又は治療用医薬組成物。

〔17〕 薬剤誘発性神経障害が末梢神経障害である、上記〔16〕に記載の医薬組成物。

〔18〕 経口投与用の剤型である、上記〔16〕に記載の医薬組成物。

25 〔19〕 薬剤誘発性神経障害が、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗結核薬、抗生物質、抗悪性腫瘍薬、エイズ治療薬、抗リウマチ薬、抗不整脈薬、ライ病のために使用する皮膚剤、過度の飲酒に対する抵抗薬、抗高血圧薬、放射センシタイザー、ビタミン、免疫抑制剤からなる群から選ばれた医薬品により誘発され

た神経障害である、上記〔１６〕に記載の医薬組成物。

〔２０〕 薬剤誘発性神経障害が、毒劇物またはエタノールにより誘発された神経障害である、上記〔１６〕に記載の医薬組成物。

〔２１〕 上記〔１６〕に記載の医薬組成物、及び該医薬組成物を薬剤誘発性
5 神経障害の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

図面の簡単な説明

図１は、テイルーフリック試験結果（ビンクリスチン誘発神経障害に対する
10 CDPーコリンの効果）を示したものである。縦軸は反応潜時（秒）を示す。

図２は、テイルーフリック試験結果（アクリルアミド誘発神経障害に対するCDPーコリンの効果）を示したものである。縦軸は反応潜時（秒）を示す。

発明の詳細な説明

15 本発明は、CDPーコリン又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする薬剤誘発性神経障害予防・治療剤を提供する。

本発明はまた、有効量のCDPーコリン又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む薬剤誘発性神経障害の予防又は治療方法を提供する。

20 本発明は更に、薬剤誘発性神経障害予防・治療剤を製造するためのCDPーコリン又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

本発明はまた、有効量のCDPーコリン又はその薬学的に許容される塩、及び医薬上許容される担体を含有する薬剤誘発性神経障害の予防又は治療用医薬組成物を提供する。

25 本発明はまた、有効量のCDPーコリン又はその薬学的に許容される塩、及び医薬上許容される担体を含有する薬剤誘発性神経障害の予防又は治療用医薬組成物、及び該医薬組成物を薬剤誘発性神経障害の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する

る記載物を含む商業パッケージを提供する。

本発明における有効成分であるCDP-コリンは遊離型又は塩型のいずれの形態であっててもかまわない。塩型としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などを例示することができるが、これに限定されない。その中でも、特に薬学的に許容される塩が好ましい。

また、CDP-コリン又はその塩は、水和物あるいは溶媒和物であってもよく、水和物の場合、CDP-コリン又はその塩1分子に1～20分子の水が付着又は結合した水和物又は含水塩を例示することができる。

10 さらに、CDP-コリン又はその塩、あるいはそれらの水和物もしくは含水塩は、結晶状、非結晶状いずれの形態のものであっても本発明で使用可能である。

このようなCDP-コリン又はその塩（以下、単に、「CDP-コリン」とも称する）は既に市販されている公知化合物であり、公知の方法で製造することもできる（特公平6-31306号公報、ヨーロッパ特許329627号公報、米国特許6057301号公報など参照）。

本発明の医薬組成物は、上述のCDP-コリンと通常の医薬上許容される担体（製剤用担体）とを混合、製剤化することで、調製することができる。組成物中のCDP-コリンの含有量は0.01%（w/w）以上、好ましくは1～
20 80%（w/w）の範囲から適宜選択すればよい。

製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつCDP-コリンと反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニト、デキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、
25 ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピル

メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、流動パラフィン、白色ワセリン、非イオン界面活性剤、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、軟膏、ゲル剤、貼付剤、注射剤、点眼剤等が挙げられる。これらの製剤は、上記製剤用担体を適宜使用し、常法に従って調製可能である。好ましくは経口投与用の剤型が挙げられる。

なお、液体製剤の場合には、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また、錠剤又は顆粒剤は周知の方法でコーティングすることも可能である。

本発明の予防・治療剤又は医薬組成物の対象疾患は、薬剤誘発性神経障害、すなわち、薬剤の投与、接触又は摂取により誘発される神経障害であって、CDP-コリンを投与することによってその症状が改善される神経障害であれば、特に限定されるものではない。具体的には、抗うつ薬（イミプラミン、アミトリプチンなど）、抗てんかん薬（フェニトイン、カルバマゼピン、バルビタール類など）、抗結核薬（イソニアジド、エタンブトールなど）、抗生物質（クロラムフェニコール、チアンフェニコールなど）、抗悪性腫瘍薬（シスプラチン、ビンカアルカロイド類（ビンクリスチンなど）、プロカルバジン、パクリタキセル、シタラビンなど）、エイズ治療薬（ジドブジン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビン、ジダノシン、アバカビルなど（エイズの多剤併用療法（HAART）を含む））、抗リウマチ薬（金チオマレートナトリウムなど）、抗不整脈薬（アミオダロンなど）、ライ病のために使用する皮膚剤（ダブソンなど）、過度の飲酒に対する抵抗薬（ジスルフィラムなど）、抗高血圧薬（ヒドララジンなど）、放射センシタイザー（ミゾニダゾールなど）、ビタミン（ピ

リドキシシンなど)、免疫抑制剤(タクロリムスなど)等の一種又は二種以上の医薬品の投与により誘発される末梢神経障害、あるいは一種又は二種以上の毒劇物(アクリルアミド、アリルクロライド、砒素、ジフテリア毒素、ヘキサカーボン類、無機鉛、カドミウム、トリクロルエチレン、有機リン酸又はそのエステル、タリウム(殺鼠剤)など)又はエタノールとの接触又は摂取により誘発される末梢神経障害が挙げられる。なお、末梢神経障害には、例えば、単一神経が侵されることにより起こるモノニューロパシー、別々の領域にある2つ以上の神経が侵されることにより起こる多発性モノニューロパシー、多数の神経が同時に侵されることにより起こる多発ニューロパシーなどが包含される。

- 10 本発明の予防・治療剤又は医薬組成物は、特に末梢神経障害の症状(灼熱感、激痛、しびれ感、感覚過敏、感覚低下、筋力低下、筋萎縮、深部腱反射低下など)を改善することが可能であり、薬剤誘発性末梢神経障害の予防及び治療に有効である。

- 15 本発明の予防・治療剤又は医薬組成物の投与経路は、その剤型によって経口投与、非経口投与、直腸内投与あるいは局所投与のいずれかを選択すればよい。好ましくは経口投与が挙げられる。

- 20 本発明における有効成分であるCDP-コリンの投与量は、投与方法、患者の症状、年齢等により異なるが、通常0.1~1000mg/kg/日、好ましくは0.5~500mg/kg/日程度であり、単回あるいは分割して投与することができる。

- 25 本発明における「薬剤誘発性神経障害の予防」には、神経障害を誘発し得る上記薬剤の投与、接触又は摂取を受けた患者であって神経障害の症状が現れていない患者、又は上記薬剤の投与を受ける予定の患者に対し、予めCDP-コリンを投与することが含まれる。例えば、神経障害を誘発し得る上記薬剤と同時に、又は上記薬剤を投与、接触又は摂取する前に、CDP-コリンを投与することが挙げられる。

本発明のCDP-コリンを有効成分とする薬剤誘発性神経障害用予防・治療

剤又は医薬組成物は、薬剤誘発性神経障害に対し強力な改善効果を有し、安全性にも優れていることから、薬剤誘発性神経障害の予防並びに治療に使用することができる。しかも、経口投与でその効果を発揮することから、患者のQOL (Quality of Life) の向上にも有効である。

5

実施例

以下、本発明を実施例をあげて具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実施例 1

- 10 被検化合物： シチジン 5' - ニリン酸コリン・モノナトリウム塩
(CDP-コリン・Na : ヤマサ醤油製)

試験：ピンクリスチン誘発知覚神経障害マウスを用いたテイルーフリック試験
(i n v i v o)

(1) ピンクリスチン誘発知覚神経障害マウスの作製

- 15 1群10匹のICR系雄性マウス(7週齢)の腹腔内に、注射用生理食塩水に溶解したピンクリスチン(初回のみ0.05mg/kg、2回目以降0.125mg/kg)を週2回、10週間投与して知覚神経障害を誘発した。

(2) CDP-コリンの投与

- 20 CDP-コリン・Naは蒸留水に溶解し、ピンクリスチンと同日に投与開始し500mg/kgの投与量で1日1回10週間経口投与した。

(3) テイルーフリック試験

マウスの尾に光熱刺激を加え、熱さを感じて尾を動かすまでの反応潜時を測定した。

- 25 正常群、ピンクリスチン投与群、ピンクリスチン投与群にCDP-コリンを500mg/kg投与した群の反応潜時の測定結果を図1に示す。なお、図中、測定値は、10匹の反応潜時の平均値±S.E.を示し、*は正常群との有意差($P < 0.05$)を示す。

図1から明らかなように、正常群と比較し、ピンクリスチン投与群では反応潜時が有意に短くなり、感覚過敏と類似の症状が観察された。

このピンクリスチン投与群において観察される知覚神経障害に対し、CDP-コリンを500mg/kg投与した場合、上記の神経障害がほぼ完全に抑制され、反応潜時は正常群と変化ないレベルであった。

この結果より、CDP-コリンは薬剤誘発性神経障害に経口投与で優れた効果を示すことが明らかとなった。

実施例2

被検化合物： シチジン5'-二リン酸コリン・モノナトリウム塩

(CDP-コリン・Na：ヤマサ醤油製)

試験：アクリルアミド誘発知覚神経障害マウスを用いたテイルフリック試験 (in vivo)

(1) アクリルアミド誘発知覚神経障害マウスの作製

1群10匹のICR系雄性マウス(7週齢)の腹腔内に、注射用生理食塩水に溶解したアクリルアミド(2.5mg/匹)を週5回、1週間投与して知覚神経障害を誘発した。

(2) CDP-コリンの投与

CDP-コリン・Naは蒸留水に溶解し、アクリルアミドと同日に投与開始し100mg/kgの投与量で1日1回1週間経口投与した。

(3) テイルフリック試験

マウスの尾に光熱刺激を加え、熱さを感じて尾を動かすまでの反応潜時を測定した。

正常群、アクリルアミド投与群、アクリルアミド投与群にCDP-コリンを100mg/kg投与した群の反応潜時の測定結果を図2に示す。なお、図中、測定値は、10匹の反応潜時の平均値±S.E.を示し、*は正常群との有意差(P<0.05)を示す。

図2から明らかなように、正常群と比較し、アクリルアミド投与群では反応

潜時が有意に短くなり、感覚過敏と類似の症状が観察された。

このアクリルアミド投与群において観察される知覚神経障害に対し、CDP-コリンを100mg/kg投与した場合、上記の神経障害がほぼ完全に抑制され、反応潜時は正常群と変化ないレベルであった。

- 5 この結果より、CDP-コリンは薬剤誘発性神経障害に経口投与で優れた効果を示すことが明らかとなった。

製剤例1 錠剤

	CDP-コリン	30.0mg
10	微粉末セルロース	25.0mg
	乳糖	39.5mg
	スターチ	40.0mg
	タルク	5.0mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
15	上記組成から常法によって錠剤を調製する。	

製剤例2 カプセル剤

	CDP-コリン	30.0mg
	乳糖	40.0mg
	スターチ	15.0mg
20	タルク	5.0mg
	上記組成から常法によってカプセル剤を調製する。	

製剤例3 注射剤

	CDP-コリン	30.0mg
	グルコース	100.0mg
25	上記組成を注射用精製水に溶解して注射剤を調製する。	

産業上の利用可能性

C D P - コリンを有効成分とする本発明の薬剤誘発性神経障害用予防・治療剤又は医薬組成物は、薬剤誘発性神経障害に対し強力な改善効果を有し、安全性にも優れていることから、薬剤誘発性神経障害の予防並びに治療に使用することができる。しかも、経口投与でその効果を発揮することから、患者のQ O

5 L (Quality of Life) の向上にも有効である。

本出願は、日本で出願された特願2002-202715号を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. シチジン 5' - ニリン酸コリン又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する薬剤誘発性神経障害予防・治療剤。
2. 薬剤誘発性神経障害が末梢神経障害である、請求項 1 に記載の予防・治療剤。
3. 経口投与用の剤型である、請求項 1 に記載の予防・治療剤。
4. 薬剤誘発性神経障害が、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗結核薬、抗生物質、抗悪性腫瘍薬、エイズ治療薬、抗リウマチ薬、抗不整脈薬、ライ病のために使用する皮膚剤、過度の飲酒に対する抵抗薬、抗高血圧薬、放射センシタイザー、
10 ビタミン、免疫抑制剤からなる群から選ばれた医薬品により誘発された神経障害である、請求項 1 に記載の予防・治療剤。
5. 薬剤誘発性神経障害が、毒劇物又はエタノールにより誘発された神経障害である、請求項 1 に記載の予防・治療剤。
6. 有効量のシチジン 5' - ニリン酸コリン又はその薬学的に許容される塩
15 を患者に投与することを含む薬剤誘発性神経障害の予防又は治療方法。
7. 薬剤誘発性神経障害が末梢神経障害である、請求項 6 に記載の方法。
8. 投与が経口投与である、請求項 6 に記載の方法。
9. 薬剤誘発性神経障害が、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗結核薬、抗生物質、抗悪性腫瘍薬、エイズ治療薬、抗リウマチ薬、抗不整脈薬、ライ病のために使
20 用する皮膚剤、過度の飲酒に対する抵抗薬、抗高血圧薬、放射センシタイザー、
ビタミン、免疫抑制剤からなる群から選ばれた医薬品により誘発された神経障害である、請求項 6 に記載の方法。
10. 薬剤誘発性神経障害が、毒劇物又はエタノールにより誘発された神経障害である、請求項 6 に記載の方法。
- 25 11. 薬剤誘発性神経障害予防・治療剤を製造するためのシチジン 5' - ニリン酸コリン又はその薬学的に許容される塩の使用。
12. 薬剤誘発性神経障害が末梢神経障害である、請求項 11 に記載の使用。

13. 予防・治療剤が経口投与用の剤型である、請求項11に記載の使用。

14. 薬剤誘発性神経障害が、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗結核薬、抗生物質、抗悪性腫瘍薬、エイズ治療薬、抗リウマチ薬、抗不整脈薬、ライ病のために使用する皮膚剤、過度の飲酒に対する抵抗薬、抗高血圧薬、放射センシタイザー、ビタミン、免疫抑制剤からなる群から選ばれた医薬品により誘発された神経障害である、請求項11に記載の使用。

15. 薬剤誘発性神経障害が、毒劇物又はエタノールにより誘発された神経障害である、請求項11に記載の使用。

16. 有効量のシチジン5'-二リン酸コリン又はその薬学的に許容される塩、及び医薬上許容される担体を含有する薬剤誘発性神経障害の予防又は治療用医薬組成物。

17. 薬剤誘発性神経障害が末梢神経障害である、請求項16に記載の医薬組成物。

18. 経口投与用の剤型である、請求項16に記載の医薬組成物。

19. 薬剤誘発性神経障害が、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗結核薬、抗生物質、抗悪性腫瘍薬、エイズ治療薬、抗リウマチ薬、抗不整脈薬、ライ病のために使用する皮膚剤、過度の飲酒に対する抵抗薬、抗高血圧薬、放射センシタイザー、ビタミン、免疫抑制剤からなる群から選ばれた医薬品により誘発された神経障害である、請求項16に記載の医薬組成物。

20. 薬剤誘発性神経障害が、毒劇物又はエタノールにより誘発された神経障害である、請求項16に記載の医薬組成物。

21. 請求項16に記載の医薬組成物、及び該医薬組成物を薬剤誘発性神経障害の予防又は治療用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

図 1

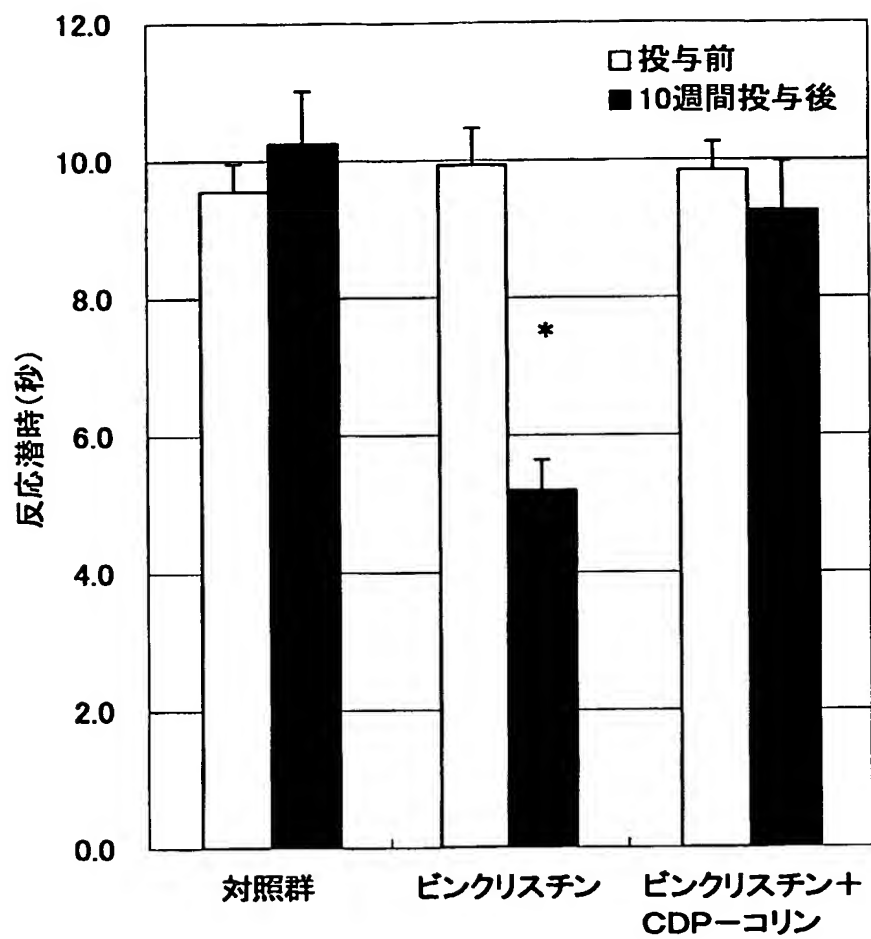
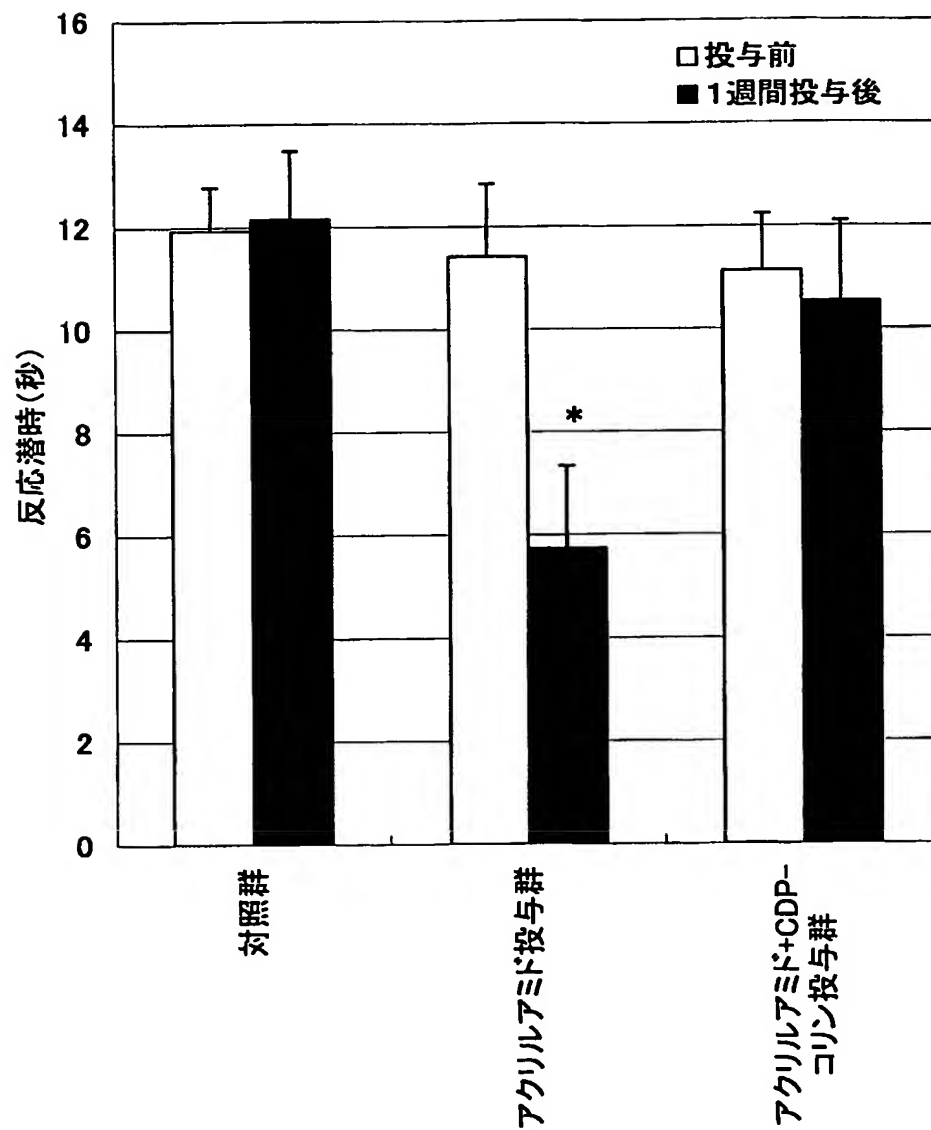


図2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/7068, A61P25/00, C07H19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/7068, A61P25/00, C07H19/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/072288 A (Ferrer Internacional, S.A.), 04 October, 2001 (04.10.01),	1-3, 5, 11-13, 15-18, 20-21
Y	Full text & ES 2170649 B1 & EP 1267892 A2 & BR 2001009477 A & JP 2003-528133 A & US 2003/162749 A1	4, 14, 19
Y	WO 99/26633 A (Interneuron Pharmaceuticals, Inc.), 03 June, 1999 (03.06.99), Full text & AU 9916014 A & EP 1032402 A & JP 2001-523724 A & US 2002/0198172 A1	1-5, 11-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 October, 2003 (08.10.03)

Date of mailing of the international search report
21 October, 2003 (21.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08708

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/006174 A (Massachusetts Institute of Technology), 10 February, 2000 (10.02.00), Full text & EP 1140104 A1 & US 2002/0028787 A1 & JP 2003-517437 A	1-5,11-21
Y	US 5604202 A (Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, a Division of Yeshiva University), 18 February, 1997 (18.02.97), Full text (Family: none)	1-5,11-21
A	EP 207426 A (Federico Gennari), 07 January, 1987 (07.01.87), Full text & JP 62-012794 A & EP 207436 B & US 4789666 A	1-5,11-21
X	WO 00/11952 A (PRO-NEURON, INC.), 09 March, 2000 (09.03.00), Full text & EP 1109453 A & JP 2002-523434 A & US 2001/5719 A & US 2001/16576 A	1-5,11-21
X	Arranz J. et al., Treatment of Chronic dyskinesia with CDP-Choline, ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, 1983, Vol.33, No.7A, pages 1071 to 1073	1-5,11-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08708

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 6-10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/7068, A61P25/00, C07H19/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/7068, A61P25/00, C07H19/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/072288 A (フエルレル インターナショナル, ソシエタッド アノニマ) 2001. 10. 04, 全文 &ES 2170649 B1 &EP 1267892 A2	1-3, 5, 11-13, 15-18, 20-21
Y	&BR 2001009477 A &JP 2003-528133 A &US 2003/162749 A1	4, 14, 19
Y	WO 99/26633 A (インターニューロン ファーマシューティカルズ, インク) 1999. 06. 03, 全文 &AU 9916014 A &EP 1032402 A	1-5, 11-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 10. 03

国際調査報告の発送日

21.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子



4C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&JP 2001-523724 A &US 2002/0198172 A1	
Y	WO 00/006174 A (マサチューセッツ インスティテュート オブ テクノロジー) 2000. 02. 10, 全文 &EP 1140104 A1 &US 2002/0028787 A1 &JP 2003-517437 A	1-5, 11-21
Y	US 5604202 A (Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, a Division of Yeshiva University) 1997. 02. 18, 全文 (ファミリーなし)	1-5, 11-21
A	EP 207426 A (フェデリコ・ゲナーリ) 1987. 01. 07, 全文 &JP 62-012794 A &EP 207436 B &US 4789666 A	1-5, 11-21
X	WO 00/11952 A (PRO-NEURON, INC.) 2000. 03. 09, 全文 &EP 1109453 A &JP 2002-523434 A &US 2001/5719 A &US 2001/16576 A	1-5, 11-21
X	Arranz J. et al., Treatment of Chronic dyskinesia with CDP-Choline, ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, 1983, Vo. 33, No. 7A, p. 1071-1073	1-5, 11-21

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6-10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 6-10 に記載のものは、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.